"FETTEMBOLIE UND PULMONALE HYALINE MEMBRANEN"

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Sien-Jauw Tjoa

Saarbrücken

1972

Aus dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. med. G. Dhom

"FETTEMBOLIE UND PULMONALE HYALINE MEMBRANEN"

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

Zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTAT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Sien-Jauw T j o a

geb. am 2o. Dezember 1938 in Surabaja/Indonesien

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff

Referent: Prof. Dr. med. M. Piroth

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promotion 14. 6. 1972.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

EINLEITUNG	1
FÄLLE	3
BESPRECHUNG	18
ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	21
ZUSAMMENFASSUNG	36
LITERATURVERZEICHNIS	

E I N L E I T U N G

In der Literatur finden sich viele Veröffentlichungen, die sich mit hyalinen Membranen der Lungen befassen.

Definition:

Es handelt sich hierbei um homogene, eosinophile, der Alveolarwand eng anliegende, in ihrer Dicke sehr wechselnde Membranen, die auch Alveolargänge und stellenweise bronchuli respiratorii auskleiden.

Dieser pathologische Befund wird am häufigsten bei Todesfällen Neugeborener beschrieben und oft als Nebenbefund erhoben. Eine ausführliche Darstellung des sog. Membransyndroms beim Neugeborenen ist im Zusammenhang der vorliegenden Untersuchung nicht erforderlich. Es soll auf die eingehende Zusammenstellung bei K e u t h verwiesen werden. Bei älteren Kindern oder Erwachsenen ist dieser Befund selten.

Wir haben in unserem Obduktionsmaterial mehrfach pulmonale hyaline Membranen (p.h.M.) bei Erwachsenen beobachtet, die in Zusammenhang mit einer Fettembolie der Lungen auftraten. Diese Tatsache gab uns Veranlassung, Fälle von Fettembolie in unserem Sektionsmaterial systematisch auf p.h.M. zu untersuchen.

In unserem Beobachtungsmaterial (Sektionen von 1956 bis 1966) haben wir 119 Fettembolie fälle gefunden. Davon sind

7 Fälle (6,03%) mit p.h.H. vergesellschaftet gewesen. Nachfolgend soll im Einzelnen über diese Fälle berichtet werden und die Frage erörtert werden, ob möglicherweise ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen beiden Erscheinungen besteht.

Fall 1:

Es handelt sich um einen 27-jährigen Mann, der bei einem Verkehrsunfall multiple Frakturen erlitt: Oberschenkel-, Unterschenkel-, Clavicula- und Rippenserienfrakturen. Rechtsseitiger Pneumothorax.

Bei der Klinikaufnahme bestand ein mäßiger Schockzustand. Es wurde sofort eine Tracheotomie durchgeführt. Nachdem sich die Zeichen einer akuten Blutungsanämie zeigten, wurde nach einer ergebnislosen Laparotomie die Thorakotomie vorgenommen. Es fand sich ein massiver Hämatothorax infolge eines tiefen Einrisses des rechten Unterlappens. Der Parenchymriß wurde genäht. Da bei dem Verletzten eine respiratorische Insuffizienz bestand, wurde eine manuelle Überdruckbeatmung durchgeführt. Nach weiterer Verschlechterung entschloß man sich zu einer Lobektomie des rechten Unterlappens. Es fand sich wie am Vortage eine erhebliche Kontusion der gesamten rechten Lunge und ein starker Hämatothorax. Infolge der massiven Druckbeatmung waren die versorgten Rißverletzungen insuffizient geworden. Man fand einen tiefen Einriß, der durch das Lungenparenchym bis zum Hilus reichte. Die histologische Untersuchung des Operationsmaterials ergab eine massive Fettembolie. Der Patient wurde weiterhin manuell druckbeatmet. Unter dem Bild einer zunehmenden respiratorischen Insuffizienz kam der Patient 4 Tage nach dem Unfall ad exitum.

Während der stationären Behandlung wurde dem Patienten

eine intensive Infusionstherapie zugeführt. Neben Bluttransfusionen und Plasmaexpandern erhielt der Verletzte Elektrolytlösungen, Laevulose und Humanalbumin.

Pathologisch- anatomische Diagnose: (S.Nr. 399/66)
Trümmerfraktur des linken Unterschenkels, ausgedehnte Trümmerfraktur des rechten Oberschenkelschaftes. Zustand nach Anlegung einer Drahtextension am rechten Bein. Fraktur des rechten Schlüsselbeines in der lateralen Hälfte. Fraktur der 1. bis 8. Rippe in der Axillarlinie rechts. Fraktur der 1. bis 3. Rippe in der Mamillarlinie links. Massives Hämatom in den subcutanen Weichteilen und in der Muskulatur der rechten Schulter mit Übergreifen auf die angrenzenden Brust- und Rückenpartien sowie auf die unteren Halsanteile. Operatives Fehlen des rechten Unterlappens bei Unterbindung des Mittellappenhauptbronchus. Atelektase des rechten Mittellappens mit Erweiterung der peripherwärts gelegenen mit retiniertem Sekret gefüllten Bronchusäste. Kirsch- und walnußgroßes Hämatom um den rechten Lungenhilus. Kirschgroße traumatische Hämatomhöhle an der Basis des linken Unterlappens. Weitgehende hämorrhagisch eitrige, bronchopneumonische Infiltration des noch erhaltenen Lungengewebes. Massive Fettembolie beider Lungen mit hämorrhagischem Lungenödem. Schwerste eitrige Tracheobronchitis. Rechtsseitige fibrinöse Pleuritis. Linksseitige sero- fibrinöse Pleuritis

mit ausgedehnten Verklebungen. Zahlreiche flohstichartige perivasculäre Blutungen im Mark beider Frontallappen. Hirnödem. Mandelgroße Ruptur am rechten Nierenpol. Fleckige lipoidentleerung der Rinde beider Nebennieren. Die mikroskopische Untersuchung des Lungengewebes zeigt, daß kaum beatembare entfaltete Alveolen vorhanden sind. Das Lungengewebe ist völlig infiltriert. Herdförmig konfluierend sieht man in den Alveolen Ansammlungen aus dichtliegenden, neutrophilen Granulocyten, Schleim, Fibrin und desquamierten Zylinderepithelien sowie herdförmigen Bakterienrasen.

In allen Lungengewebsabschnitten finden sich hyaline Membranen, die in ihrer Ausdehnung sehr stark wechseln. Sie variieren von dünnen Bändern bis zu dicken, kompakten, wulstförmigen Massen. Sie besitzen eine Lagenstruktur aus mehreren homogenen Schichten. Mehrfach werden die Alveolen von hyalinen Massen so ausgefüllt, daß nur noch ein winziges Restlumen übrigbleibt. Sehr oft sind die hyalinen Bänder von abgeschilferten Epithelzellen durchsetzt. Bei Färbung mit Scharlachrot sind die hyalinen Bänder zum größten Teil purpur bis blau-bräunlich angefärbt. Vereinzelte Bänder sind leicht bis mäßig rötlich tingiert. Diese rötliche Verfärbung, bzw. Untermischung ist am dichtesten an der Alveolarwand zugekehrten Seite, während die freien Bänder niemals diese Verfärbung zeigen.

Außerdem finden sich viele basophile Kapillarthromben.

Fall 2:

Ein 31-jähriger Mann erlitt bei einem Verkehrsunfall beiderseitige Ober- und Unterschenkelfrakturen. Bei der Aufnahme fanden sich nur gering ausgeprägte Schocksymptome. Nach mehreren Stunden trat bei guter Herz- und Kreislauffunktion eine zunehmende Somnolenz ein. Keine neurologischen Ausfälle, kein Druckpuls. Eine Suboccipitalpunktion ergab einen klaren, unauffälligen Liquor ohne Erhöhung des Liquordruckes. Am nächsten Tag war der Patient tief bewußtlos. Der Rest-N stieg langsam an, wobei die Diurese nicht vermehrt in Gang gesetzt werden konnte. Starke Temperaturerhöhung. Exitus 3 Tage nach dem Unfall.

Pathologisch- anatomische Diagnose: (S.Nr. 114/66)
Fraktur beider Ober- und Unterschenkel. Ausgedehnte Weichteilhämatome im Bereich der Frakturen. Fettembolie der intracerebralen Arterien mit Ausbildung einer Purpura cerebri der Groß- und Kleinhirnrinde und der Brücke. Fettembolie der Glomerulaschlingen der Nieren. Massive Fettembolie beider Lungen. Pleuraerguß beiderseits von je 300 ml. Tracheobronchitis. Strangförmige Verwachsungen in beiden Pleuraspalten. Zentrale mittel- bis großtropfige Verfettung der Leberläppchen.

Histologisch besteht eine massive Fettembolie mit Bildung eines hämorrhagischen Lungenödems und sehr reichlicher hyaliner Membranen. Diese sind zum Teil mit der Alveolarwand so verbacken, daß eine Abgrenzung von derselben nicht mehr möglich ist. Ein kleiner Teil der Membranen hat sich von der Alveolarwand abgelöst und sich in kleinen Klümpchen inmitten einer Alveole umformiert (Masson bodies), in denen große histiocytäre Elemente eingeschlossen sind. An mehreren Stellen sind die Alveolargänge sowie die bronchuli respiratorii mit hyalinen Membranen austapeziert, wobei die vorspringenden Interalveolarsepten am stärksten befallen sind. Außerdem finden sich zahlreiche basophile Kapillarthromben. Bei der Scharlachrotfärbung sind die hyalinen Bänder fast alle rötlich gefärbt. Sie sind stark mit feinen Fetttröpfchen durchsetzt. An manchen Stellen verlieren die hyalinen Membranen zum Alveolarlumen hin ihre Dichte und werden wolkig und körnig. Dabei stehen sie mit feinen, zarten Fortsätzen mit der Ödemflüssigkeit in Verbindung ohne eindeutig in das Intraalveolare Ödem überzugehen. Zum größten Teil sind hyaline Membranen und Intraalveolares Ödem scharf voneinander getrennt. Die Alveolen sind gut entfaltet oder sogar gebläht, sie enthalten Ödemflüssigkeit und streckenweise viele Erythrocyten. Dazwischen liegen zahlreiche desquamierte Alveolardeckzellen.

Fall 3:

Ein 29-jähriger Mann erlitt einen frontalen Autozusammenstoß. Bei der Klinikaufnahme bestand eine schwere Thoraxkontusion mit sofort einsetzender Ateminsuffizienz im Vordergrund, bei nur mäßigen Schockerscheinungen. Deswegen wurde der Patient tracheotomiert. Außerdem bestand ein schweres Schädelhirntrauma mit Bewußtlosigkeit. Die Atmung wurde mit dem Bird Respirator aufrechterhalten. Am 2. Tag verstarb der Patient nach vorübergehender leichter Besserung des Allgemeinzustandes, ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben. Es wurde weder eine intensive Infusionstherapie, noch eine forcierte O_2-Beatmung durchgeführt.

Pathologisch- anatomische Diagnose: (S.Nr. 288/65)
Fraktur der 4. und 6. Rippe in der vorderen Axillarlinie links. Querfraktur des Sternum in Höhe des Ansatzes der 4. Rippe. Ausgedehntes Weichteilhämatom im Bereich der linken Thoraxseite. Ausgedehntes Hämatom im vorderen Mediastinum sowie im Bereich des gesamten hinteren Mediastinums. Völlige Durchtrennung der Aorta an der Übergangstelle des arcus aortae in der Aorta descendens. Flaches subarachnoidales Hämatom über beiden Großhirnhemisphären. Hämorrhagische Tracheitis. Fibrinös-eitrige Bronchitis und überwiegend alveolarzellige Pneumonie in beiden Lungen.
Histologisch lag eine geringe Fettembolie der Lungen

und des Gehirns vor. Die Lungenschnitte zeigen erhebliche hyaline Ablagerungen, die sich teilweise von den Alveolarwänden abgelöst haben. Sie liegen zusammengeballt im Lumen. Zum anderen Teil liegen sie membranartig der Alveolarwand auf. Man erkennt sie deutlich an ihrer homogenen, strukturlosen, eosinophilen Form. Die hyalinen Massen sind sehr stark von Zellresten durchsetzt und enthalten keine Fetttröpfchen.

Fall 4:

Ein 41-jähriger Patient wurde nach einem schweren Verkehrsunfall eingeliefert. Es bestand später eine retrograde Amnesie für das Unfallereignis. Der Patient erlitt Frakturen am linken Ober- und Unterschenkel sowie eine Kontusion des Thorax.

Da sich der Verletzte in einem schweren Schockzustand befand, wurde zunächst eine Infusionstherapie durchgeführt, bevor die Versorgung der Frakturen durch Drahtextension erfolgte. Nach vorübergehender Besserung traten plötzlich Zeichen einer Fettembolie auf: Tachypnoe, Tachycardie, Rechtsbelastung im EKG, zunehmende Somnolenz bis zur Bewußtlosigkeit.

Ungefähr 24 Stunden später zeigte sich eine Besserung, jedoch blieb die Tachycardie bestehen. Weitere 12 Stunden später trat plötzlich unter den Symptomen eines "akuten Abdomens" erneut ein Schocksyndrom auf, sodaß laparotomiert wurde. Hierbei fand man einen Riß im Me-

senterium mit starker Blutung aus den Mesenterialgefäßen sowie eine Perforation des Duodenum unmittelbar postpylorisch. Der Riß wurde versorgt und die Perforation übernäht. Wegen Ateminsuffizienz wurde der Patient tracheotomiert und O_2-beatmet. Da die Ateminsuffizienz zunahm, und der Patient trotz reinen O_2 zyanotisch war, wurde am nächsten Tag die Spontanatmung ausgeschaltet und künstlich beatmet. Danach trat eine leichte Besserung ein. Gegen 24 Uhr verstarb der Patient 4 Tage nach dem Unfall plötzlich unter den Zeichen eines akuten Linksherzversagens mit Lungenödem.

Pathologisch- anatomische Diagnose: (S.Nr. 142/65)
Linksseitige Oberschenkelabduktionsfraktur 13 cm unterhalb des Trochanter major. Fraktur der linken Tibia im distalen Drittel.
Zustand nach operativer Versorgung einer Duodenalruptur und eines Einrisses des Mesenteriums. Diffuse, fibrinöse, örtlich eitrige Peritonitis. Beginnender subpleuraler Abszes rechts. Trüber hämorrhagischer Ascites. Fettembolie des Myocards mit hypoxämischer Verfettung der Herzmuskelfasern, vereinzelter vacuoliger Degeneration, Einzelfasernekrosen und eben beginnender mesenchymaler Reaktion in der Umgebung nekrotischer Herzmuskelfasern. Massive Fettembolie der Lungen. Multiple Thromboembolien in der rechten Lunge. Pleuraerguß

beiderseits. Ausgedehnte purpura cerebri bei massiver Fettembolie mit starkem Hirnödem. Vereinzelte Fettembolien in den kleinen Ästen der Art. hepatica. Trübe Schwellung und mäßige zentrolobuläre Verfettung der Leber.
Lipoidentspeicherung der Nebennierenrinde. Thrombose der Ven. prof. fem. sin.
Histologisch sind die Alveolen auf weiten Gebieten herdförmig durch Ödemflüssigkeit und Erythrocyten ausgefüllt. Man erkennt eine massive Fettembolie in den Kapillaren und kleineren Gefäßen. Starke Blutfülle der Gefäße.
Die hyalinen Membranen, die tapetenartig auf der Alveolarwand aufliegen, sind hier nur spärlich ausgebildet und sind an wenigen Stellen von vereinzelten histiocytären Zellen infiltriert. Es bestehen mehrere basophile Kapillarthromben. Bei der Fettfärbung sind die hyalinen Membranen von einer hellroten Masse durchsetzt, die aber keine Tröpfchenform zeigt.

Fall 5:
Ein 34-jähriger Mann wurde nach einem Verkehrsunfall in die Klinik eingeliefert.
Nach einem epileptischen Anfall wurde der Verletzte von einem Auto überrollt und zog sich dabei eine beiderseitige Oberschenkelfraktur zu. Bei der Einlieferung be-

fand sich der Patient in einem Schockzustand, in dem er weder ansprechbar war, noch auf Schmerzreize reagierte. Nach einer Schockbehandlung wurde in Spinalanästhesie die Operation vorgenommen (Kirschner Extension).
Am 4. Tag nach der Operation kam es zu einer fulminanten Lungenembolie mit beiderseits ausgedehnter Bronchopneumonie, weshalb sofort eine Tracheotomie und eine Dauerbeatmung mit O_2 durchgeführt wurden. Trotz anfänglicher Besserung kam der Verletzte am nächsten Tag an einer Atheminsuffizienz mit Herz- und Kreislaufversagen ad exitum.

Pathologisch- anatomische Diagnose: (S.Nr. 7408)
Fraktur beider Oberschenkel 5 cm oberhalb des Kniegelenkes mit Absprengung eines 15 cm langen Knochenstückes des rechten Oberschenkelknochens. Luxationsfraktur im Bereich des linken Fußgelenkes. Ausgedehnte Weichteilquetschung in 15 cm Breite oberhalb beider Kniegelenke.
Ausgedehnte Fettembolie beider Lungen. Umschriebenes interstitielles Lungenemphysem. Fettembolie im Herzmuskel, in der Leber und den Nieren sowie im Gehirn. Multiple petechiale Blutungen des Gehirns. Sog. Cruschnieren.
Mikroskopisch ist eine massive Fettembolie in allen Lungenabschnitten nachweisbar. Ein mittelstarker Ast der Art. pulmonalis des rechten Oberlappens ist durch einen Embolus verschlossen. Die Alveolen sind bis auf einen schmalen

Anteil des linken Oberlappens luftleer und stark mit Erythrozyten, eiweißhaltiger Flüssigkeit und abgeschilferten Alveolardeckzellen ausgefüllt. Zwischen diesen Zellen finden sich mäßig viele Granulocyten. Teilweise sind die Alveolarwände mit kernlosen hyalinen Bändern wie austapeziert. Sie weisen an manchen Stellen eine aus homogenen Bändern geschichtete Struktur auf. Diese hyalinen Membranen sind unterschiedlich dick und sind immer scharf vom Ödem getrennt. Die Interalveolarsepten zeigen die intensivsten Ablagerungen.

Fall 6:

Der 21-jährige Mann erlitt gegen 11 Uhr einen Arbeitsunfall mit Thoraxquetschung. Bei der Klinikaufnahme bestand stärkste Atemnot mit Spontan- und Kompressionsschmerz des Thorax, besonders links. Über der Drosselgrube und beiden Supraclaviculargruben war ein mäßiges Hautemphysem ausgebildet. Bei der Röntgenaufnahme war eine Rippenfraktur der 3. und 4. Rippe links nachzuweisen. Sonst kam keine Fraktur zur Darstellung. Während der stationären Beobachtung war der Verlauf für einige Stunden unauffällig. Um 16 Uhr war es jedoch zu einer wesentlichen Zunahme der Dyspnoe mit enorm gesteigerter Atemfrequenz gekommen. Gleichzeitig hatte auch das Hautemphysem am Hals und im Bereich des oberen Brustabschnittes weiter zugenommen. Wegen des dringenden Verdachtes eines Mediastinalemphysems wurde der Patient zur Hautincision in den

Operationssaal gebracht. Während dieses Transportes verschlechterte sich der Zustand rapide und das Emphysem nahm außerordentlich rasch zu und griff auf die rechte Gesichtshälfte über. Im Operationssaal wurden zunächst 3 Hautschnitte über dem Jugulum und beiderseits supraclaviculär angelegt, wobei sofort massiv Luft entwich. Zur Sicherung der Atmung wurde dann noch eine Tracheotomie angeschlossen. Da trotz dieser Maßnahme keine entscheidende Besserung eintrat, mußte an einen Pneumothorax gedacht werden. Die Lungenübersichtsaufnahme zeigte dann einen völligen Kollaps der rechten Lunge. Es wurde sofort eine Bülau-Drainage angelegt. Nach diesem Eingriff besserte sich das subjektive Befinden des Patienten und im Laufe der folgenden Nacht war der Zustand zufriedenstellend. In den frühen Morgenstunden des darauffolgenden Tages kam es dann zu einer erneuten Verschlechterung unter maximaler Dyspnoe und der Patient kam ad exitum.

Pathologisch- anatomische Diagnose: (S.Nr. 7247)
Serienfraktur der 1. bis 6. Rippe rechts und der 1. bis 5. Rippe links in halbkreisförmiger Anordnung. Durchriß der Trachea in Höhe der Bifurcation mit Dislokation der Rißenden und ausgedehnter eitriger Mediastinitis. Fibrinös- eitrige Pleuritis beiderseits. Pneumothorax rechts. Ausgedehnte Blutungen und Gewebszertrümmerung

in den cranialen und ventralen Abschnitten des Mediastinums. Lungenödem, Bronchitis.

Histologisch sieht man im Quetschpräparat und im Fettschnitt einzelne Kapillaren mit geweihförmig verzweigten Fetttröpfchen ausgefüllt. Die Pleura ist mit Fibrin, das von einzelnen Granulocyten durchsetzt ist, bedeckt. In der Umgebung der Bronchien, die mit Eiter ausgefüllt sind, dichte entzündliche Zellinfiltrate, die teilweise die umgebenden Alveolen ausfüllen. In der Umgebung der Abrißstelle der Trachea finden sich Blutungen in das Zwischengewebe und die Muskulatur, daneben ausgedehnte aus Granulocyten und Lymphocyten bestehende Zellinfiltrate.

Die hyalinen Membranen, die in ihrer Dicke außerordentlich variieren, kleiden einen großen Teil der Alveolen sowie der Ductus alveolares aus. Besonders deutlich sieht man die hyalinen Ablagerungen auf den in das Lumen hineinragenden Septen. Die befallenen Alveolen sind fast immer mehr oder weniger stark mit Erythrocyten und Ödemflüssigkeit ausgefüllt. Die hyalinen Bänder sind vielfach von Granulocyten durchsetzt. Sie sind von der Ödemflüssigkeit stets scharf getrennt, nur an manchen Stellen scheinen sie in das Ödem überzugehen. Manchmal sind die hyalinen Massen so mit der Alveolarwand verbacken, daß eine Abgrenzung nicht möglich ist.

Fall 7:

Es handelt sich hierbei um eine 22-jährige Frau.
Für diesen Fall liegt leider kein Krankenblatt vor.

Pathologisch- anatomische Diagnose: (S.Nr. 9098)
Trümmerfraktur beider claviculae. Querfraktur des Corpus sterni. Zeichen gesteigerten Hirndruckes mit Ausbildung eines Druckkonus. Multiple petechiale Blutungen des Groß- und Kleinhirns sowie der Brücke bei Fettembolie des Gehirnes. Einriß der Pleura visceralis im Bereich der Interlobärspalten zwischen rechtem Ober- und Unterlappen. Massive Blutaspiration in der Umgebung mit Ausfüllung der entsprechenden Bronchien und Alveolen mit Blut. Sanguinolenter Pleuraerguß: links 450 ml, rechts 400 ml. Umschriebene Pleuraverwachsungen über dem linken Lungenlappen.
Die histologische Untersuchung der Lunge ergab:
In zahlreichen Kapillaren und vereinzelt auch in Arteriolen finden sich größere geweihartig verzweigte Fetttröpfchen. Massives Lungenödem. Teilweise erhebliche hyaline Ablagerungen an den Alveolarwänden, in mehreren Ductus alveolares sowie Bronchuli respiratorii. Die hyalinen Membranen sind nur gering von Zellen durchsetzt und scharf von Alveolarwand und Lungenödem abgegrenzt. Bei Scharlachrotfärbung sind an mehreren Stellen

die violett gefärbte Membranen an der Basis (der der Alveolarwand zugekehrte Teil) mit einer rötlichen Masse vermischt. An manchen Stellen ist die ganze Alveolarwand von der Membran austapeziert, an anderer Stelle sind nur kurze Strecken der Wände von solchen Bändern bekleidet.

B E S P R E C H U N G

1903 hatte erstmalig H o c h h e i m p.h.M. bei zwei Fällen von Fruchtwasseraspiration bei Neugeborenen beschrieben. Seitdem haben viele Autoren über gleichartige pathologische Befunde an der respiratorischen Oberfläche berichtet und sich mit der Morphologie, Ätiologie und Pathogenese befaßt.

Die histologischen Veränderungen waren bei den von uns untersuchten Fällen in den wesentlichen Befunden gleich: Die Ausdehnung der p.h.M. ist von Fall zu Fall, ja sogar in derselben Lunge recht verschieden. Das Lumen der Alveolen und Alveolargänge wird von wechselnd breiten Bändern begrenzt. Zum Teil sind die Wände völlig tapetenförmig ausgekleidet, zum anderen Teil werden nur kleine Strecken von hyalinen Massen bedeckt. Färberisch verhalten sich die p.h.M. im HE - Präparat intensiv eosinophil, sehr selten auch schwach basophil. Bei Bindegewebsfärbung nach van Gieson sieht die hyaline Masse gelb aus. Nach Pearse färben sich die hyalinen Bänder blau - violett, während sie bei PAS - Reaktion tiefpurpur sind. Bei Azan - Färbung stellen sich die hyalinen Membranen blau dar und bei Fibrin - Färbung nach Weigert blau - violett. Bei Fettfärbung mit Scharlachrot sind in fünf Fällen die hyalinen Membranen mit

Lipoiden durchsetzt, die zum Teil als feine Tröpfchen auftreten, zum anderen Teil sind die hyalinen Bänder homogen rötlich imbibiert. Diese rötliche Untermischung ist am dichtesten an der Basis der Membran, d.h. in dem der Alveolarwand zugekehrten Teil, während die freien Ränder stets frei von Lipoidsubstanz sind. In einem Fall war keine Fettfärbung mehr vorhanden. Es ist anzunehmen, daß es sich bei diesen Lipoiden, die in den hyalinen Massen eingelagert sind, um Stoffe handelt, welche vom Blutwege her durch die Alveolarepithelien in die Lungenalveolen hinein ausgeschieden werden. W u t t i g beobachtete bei einer Hyperlipämie den Übertritt von Lipoid aus dem Blut durch die Alveolarepithelien in die Alveolarlumina. Ebenso berichteten L u b a r s c h und P l e n g e über einige Fälle, in denen es bei Lipämie zu Fettablagerungen in den Lungen kam. Die Untersuchungen Q u e n s e l s über das Vorkommen von Fettstoffen im Sputum und in den Lungen haben ebenfalls zu dem Ergebnis geführt, daß eine Ausscheidung von Lipoiden in die Alveolen vorkommt. Dagegen sind F a r b e r und W i l s o n der Auffassung, daß die Lipoide Zerfallsprodukte des vorhandenen Exsudats seien. Die Herkunft der Fettmassen wurde von S t e i n h a r t e r in erster Linie so erklärt, daß sie von außen in die Atemwege gelangen (Aspiration von Nahrung oder von Erbrochenem, bzw. regurgitiertem Mageninhalt).

Am haufigsten werden die p.h.M. bei Todesfällen Neugeborener gefunden und sind als sog. Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen bekannt (eingehende Darstellung siehe bei K e u t h). Gleichartige Veränderungen der Lunge kommen aber auch bei älteren Kindern sowie bei Erwachsenen vor. Bei diesen Fällen liegt stets primär eine Lungenerkrankung vor, die das klinische Bild beherrscht und die mit einer progressiven Einengung des respiratorischen Luftraumes einhergeht.
Die hyalinen Membranen wurden in solchen Fällen als Nebenbefund erhoben. So berichtete 1918 G o o d p a s t u r e über p.h.M. bei Influenza - Pneumonie, wie auch C u r t i s, sowie L u b a r s c h und P l e n g e bei chronischer Lungentuberkulose, H a y a s h i bei Pestpneumonie, S t e i n h a r t e r sowie K n ü p l i n g bei konfluierender Bronchopneumonie. Daneben wird pulmonale hyaline Membranbildung bei älteren Kindern und Erwachsenen auch im Rahmen verschiedener anderer Grundkrankheiten beschrieben: bei Lupus erythematodes (F r i c s a y - v. T e l b i s z), bei Periarteriitis nodosa (L a p p), bei rheumatischer Pneumonie (L a p p und M a l e c h). C u r t i s berichtete über p.h.M. bei Windpocken, bei Poliomyelitis sowie bei subakut - bakterieller Endocarditis . Bereits 1934 beobachtete J e c k e l n bei einem

6-jährigen Jungen mit leukämischer Lymphadenose verbunden mit massiver Lipämie lipoide Massen, die sich in Form von homogenen Bändern der Alveolarwand eng anlegen.

1961 berichtete C a p e r s aufgrund von 352 Sektionen von Erwachsenen über 19 Fälle mit geringer pulmonaler hyaliner Membranbildung und 18 mit starkem Befall. Bei der letzten Gruppe lag in einem Fall eine Fettembolie vor, die nach einer Knochenmarksnagelung aufgetreten war. Hier konnte in der hyalinen Masse Fettsubstanz nachgewiesen werden.

H a m b a c h beschrieb 1962 zwei Fälle von p.h.M. bei Erwachsenen, wobei in einem Fall die gleiche Syntropie von Fettembolie und p.h.M. vorgelegen hatte. Hierbei handelte es sich um eine 27-jährige Frau, die bei einem Verkehrsunfall eine offene Fraktur am rechten Oberschenkel erlitt. 2o Stunden nach der Klinikaufnahme trat unter dem klinischen Bild eines Schocksyndroms Bewußtlosigkeit ein. Neben der üblichen Schocktherapie, in der die Patientin insgesamt 45oo ml Flüssigkeit zugeführt bekam, wurde 24 Stunden lang O_2-Atmung durchgeführt.

Ätiologie und Pathogenese

Seit der ersten Beschreibung der p.h.M. befassten sich

zahlreiche Autoren mit der Ätiologie und Pathogenese der Membranen. Da die pathologischen Veränderungen zum größten Teil bei Früh- und Neugeborenen gefunden werden, sind die Überlegungen hauptsächlich auf diese Altersgruppen ausgerichtet.

Die Aspirationstheorie gilt dabei als die älteste. Man nahm an, daß die Aspiration von Fruchtwasserbestandteilen (F a r b e r und W i l s o n; H o c h h e i m, zit. n. J o h n s o n und M e y e r), von Magensäure (s. K l o o s 1959) oder von mütterlichem Blut und Plasma bei Sectio caesarea oder vorzeitiger Lösung der Plazenta (S n y d e r) zur hyalinen Membranbildung führt, indem das aspirierte Material sich in hyalinen Membranen umwandelt.

Weiterhin wurde die sog. Irritationstheorie diskutiert, die besagt, daß ein exogener Faktor (aspiriertes Fruchtwasser oder Bestandteile davon) einen Reiz darstellt und als Reaktion die Ausschwitzung eines eiweißreichen Exsudates hervorruft. Durch Austrocknung und Formung infolge Abatmung oder Abdiffusion (B r a u n) oder durch Gerinnung (J o h n s o n und M e y e r ; L a u f e und S t e v e n s o n 1954, 1956; S t e v e n s o n und L a u f e 1955) des Exsudates sollen die p.h.M. entstehen.

Diese Theorien sind weitgehend verlassen worden, zumal

P i p e r und K l e p p e hyaline Membranen in Nebenlungen ohne Anschluß an das Bronchialsystem fanden, sodaß die hyalinen Membranen endogener Herkunft sein mußten.

Auch die O_2 - Intoxikation als Folge eines therapeutischen O_2 - Überangebotes wurde diskutiert. Tierexperimente haben gezeigt, daß mit hochkonzentriertem O_2 p.h.M. erzeugt werden können (L a u f e und S t e v e n s o n 1956; L i e b e g o t t; P i c h o t k a; T r a n D i n h D e und A n d e r s o n; L y n c h et al.). Diese Theorie wurde jedoch durch die Beobachtung mehrfacher Membransyndrome ohne O_2 - Therapie erschüttert. So konnte K e u t h selbst bei 100%-iger O_2 - Beatmung keine hyaline Membranen nachweisen. A v e r y und O p p e n h e i m e r fanden bei unbeschränkter O_2 - Zufuhr in 21,6% der Fälle hyaline Membranen, während bei begrenzter O_2 - Konzentration von maximal 4o vol% dieser Prozentsatz bei 26,2 lag.

Von größerer Bedeutung für die Entstehung der p.h.M. sind gemeinsam Acidose und Hypoxie, obwohl es noch nicht restlos geklärt ist, in welcher Form sie in das pathogenetische Geschehen eingreifen. Im Tierexperiment erzeugen jedoch weder Hypoxie noch Acidose allein in überzeugender Weise p.h.M.. Hypoxie als alleinige Ursache

des Membransyndroms ist somit unwahrscheinlich, ebensowenig nimmt die Acidose eine zentrale Stellung in der Ätiologie ein. (K e u t h; K l o o s und W u l f 1956; K l o o s et al. 1957).

Von großem Interesse sind weiterhin die Experimente, die infolge Beatmung mit CO_2 - Luftgemischen mit Hyperkapnie einhergehen (Z i n c k; K l o o s et al.; K e u t h; W u l f). Regelmäßig fand man bei diesen Versuchen hyaline Membranen. Die Intensität der Lungenveränderungen war umso ausgeprägter, je länger die exogene CO_2 - Überladung und somit die Hyperkapnie und Acidose gedauert hatten. Nach K l o o s et al. (1957) waren die Lungenveränderungen am stärksten nach 29 Stunden bei einem Gemisch von 5% CO_2 und 95% O_2, nach K e u t h nach 25 - 3o Stunden bei 12% CO_2 und 88% O_2. Als pathogenetisch wirksamster Faktor ist bei der Hyperkapnie die Gefäßpermeabilitätsstörung mit nachfolgender Exsudation anzusehen. Hierbei spielt CO_2 eine wichtige Rolle. CO_2 in geringer Konzentration hat einen vasopressorischen Effekt in der Lunge, höhere Konzentrationen dagegen führen zur Übersäuerung des Gewebes. Diese wiederum hat eine Permeabilitätsstörung zur Folge und führt damit zur Exsudation aus der Kapillarstrombahn. Zusätzlich kommt dem Kohlen-

dioxyd noch eine gesteigerte Lipoidlöslichkeit und dadurch größere Diffusionsgeschwindigkeit zu (K l o o s und W u l f, 1957). Das Ergebnis von L e x o w, daß die hyalinen Membranen in Gebieten kapillärer Stase gebildet werden, wäre mit diesen lokalen Stoffwechselanomalien in Einklang zu bringen. Eine Bestätigung der Ansicht, daß p.h.M. durch Exsudation entstehen, gibt die elektronenmikroskopische Untersuchung. Dabei fand sich bei Tierversuchen mit O_2- und CO_2 - Intoxikation zunächst eine herdförmige Verdickung der Alveolarwand durch Hypertrophie und Ödem der Deckzellen. In der Folgezeit zerreißt die Basalmembran und Flüssigkeit sammelt sich in Form von Vacuolen unter den Alveolarepithelien, zwischen den Endothelien und Grundhäutchen der teilweise erweiterten Kapillaren. Nach vacuoliger Degeneration der Alveolarepithelien kommt es zum Austritt und nachfolgender Kondensation von Plasma in die Alveolarlichtung.

Nach K l o o s und W u l f (1959) erklärt sich die pulmonale hyaline Membranbildung bei O_2 - Intoxikation auch durch die indirekte Hyperkapnie: bei O_2 - Überladung wird der O_2 - Bedarf des Gewebes zum größten Teil durch physikalisch im Blut gelösten O_2 gedeckt. Der sich daraus ergebende Mangel an reduziertem Hämo-

Globin der Erythrocyten im venösen Kapillarschenkel verhindert den Abtransport des CO_2. Das physikalisch lösliche CO_2 beträgt nur ca. 1o%. Nur dieses gelangt zur Lunge und wird dort abgeraucht. In diesem Sinne sind auch die Ergebnisse von O_2 - Versuchen unter Atmosphärendruck zu interpretieren. So beobachteten B e c k e r - F r e y s e n g und P i c h o t k a einen Anstieg des pCO_2 von 45 auf 2oo mmHg.
N i e m o e l l e r und S c h a e f f e r konnten experimentell in Hyperkapnieversuchen an Meerschweinchen in den ersten Tagen p.h.M. nachweisen, die jedoch mit zunehmender Versuchsdauer seltener wurden.
Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen berichtete K e u t h über eine Frühgeburt mit langdauernder Hyperkapnie ohne p.h.M.. Das Ausbleiben der p.h.M. unter Hyperkapniebedingungen in diesem Fall ist unseres Erachtens dadurch bedingt, daß die Acidose beim Kind therapeutisch rasch behoben wurde. Der im Experiment von N i e m o e l l e r und S c h a e f f e r beobachtete Rückgang der pulmonalen hyalinen Membranbildung dürfte auf die metabolische Kompensation der Acidose zurückzuführen sein.
Anschließend sollen noch zwei weitere Theorien zur Pathogenese Erwähnung finden.
1959 ging L i e b e r m a n von der These aus, daß die alveoläre Ausschwitzung von fibrinogenem Material bei Neugeborenen physiologisch sei. Die hyalinen Mem-

branen entstanden dadurch, daß den Lungen die fibrinolytische Aktivität fehle. Die Auflösung der fibrinhaltigen Membranen soll durch den Plasminogenaktivator eingeleitet werden, die auf Intervention eines abnormen, aber spezifischen Inhibitors nur mangelhaft oder garnicht stattfinde. Gestützt wird diese These durch erfolgreiche Experimente und Untersuchungen. Im Hinblick auf die vielen Gegenargumente (C o s s e l; K l o o s und W u l f u.a.) erscheint es doch zweifelhaft, daß der verminderten Fibrinolyse eine so zentrale Rolle in der Pathogenese zukommt.

S t o w e n s entwickelte die Theorie, daß die Lunge ein intrauterin tätiges Exkretionsorgan sei, daß sie kapilläre Flüssigkeit in die Alveolarlichtung ausscheide und daß die Plasmaproteine durch die Alveolardeckzellen resorbiert werden. Bei vorzeitiger Geburt und noch unreifen Nieren, versuche der Körper die Dehydrierung über die Lungen durchzuführen. Die Passage des Proteins durch die Alveolardeckzellen scheine aber durch die bei der Geburt einsetzende Füllung der Alveolen mit Luft blockiert zu sein. Die Folge sei ein Aufstau von Protein zwischen Kapillarwand und Deckzellen. Später werde die Epithelauskleidung von der Kapillarwand abgehoben und bei weiterem Fortschreiten gesprengt. Das aufgestaute Protein imponiert dann als hyaline Membran. Deshalb schlug S t o w e n s als Therapie vor, den Intestinal-

trakt als zusätzliches, bzw. als substituirendes ableitendes Organ zu benützen, indem er Kindern mit Verdacht auf ein Membransyndrom einen rektalen Einlauf einer hypertonischen $MgSO_4$ - Lösung verabfolgte. Therapeutische Erfolge, wie sie auch H i r s c h m a n n nachweisen konnte, unterstützen diese Theorie.

Seit Z e n k e r 1862 erstmals in den Lungengefäßen eines Menschen Fetttröpfchen feststellte, ist trotz vieler experimenteller und klinischer Arbeiten die Ätiologie und Pathogenese der Fettembolie bis heute noch ungeklärt.

Die zunächst aufgestellte Theorie der mechanischen Fetteinschwemmung in die Blutbahn, sei es unter Druck hineingepreßt, sei es durch Sog hervorgerufen, wird auch heute immer wieder diskutiert (P o n s o l d; B ü c h n e r). Mehr in den Vordergrund hat sich die Entmischungstheorie geschoben, nach der sich die Emulsionsstabilität der zirkulierenden Blutlipide bei bestehender Hyperlipämie durch verschiedenartige äußere Faktoren (Äther, Histamin, Thromboplastin) ändert und sich dadurch die emulgierten Triglyceride zu Fetttröpfchen vergröbern (A d k i n s et al.; J o h n s o n et al.; siehe auch B. M ü l l e r).
Die Fermenttheorie oder die Lipasentheorie geht auf

das Jahr 1927 zurück, als Mather und Susani in Fettembolie-fällen erhöhte Lipasewerte fanden (zit. n. Holczabek). In jüngster Zeit wird auch dem Schock mit gleichzeitiger Hypovolämie eine entscheidende Rolle im pathogenetischen Geschehen der Fettembolie zugesprochen. Im Kreislaufschock wird die Ausschwemmung von Fett aus den Fettdepots erheblich beschleunigt. Dieses Fett gelangt nicht nur über venöse Abflußwege, sondern wahrscheinlich zu einem wesentlichen Teil auch über Lymphbahnen und den Ductus thoracicus in die art. pulmonalis (Brücke et al.; Fuchsig). Experimentelle Untersuchungen von Schulz wie von Peltier zeigten die toxischen Eigenschaften der durch die Hydrolyse der Neutralfette freigesetzten freien Fettsäuren gegenüber den Kapillaren. Je ungesättigter die Fettsäure, umso größer ist ihre Toxicität, als deren Folge Permeabilitätsstörungen an den Kapillarwandungen auftreten. Die Endothelzellen lassen dabei gesteigerte Vesiculationsvorgänge, starke Schwellungserscheinungen und Unterbrechung der Zellmembran erkennen.

Die aufgezeigten möglichen Zusammenhänge in der Pathogenese von p.h.N. und Fettembolie, die letztlich in einer Störung der Permeabilität des pulmonalen Kapillarbettes zusammenlaufen, waren für uns Anlaß unser Obduktionsmaterial nach der Häufigkeit des gemeinsamen Auf-

tretens beider Ereignisse zu sichten.

Bei den 119 Fettembolien unseres Materials wurden in sieben Fällen (6,03%) p.h.M. beobachtet. Die Fettembolie war bei fünf Patienten schwer (1, 2, 4, 5, 7) und bei zwei Fällen leicht (3, 6). P.h.M. waren fünfmal in massiver Ausdehnung gebildet worden (1, 2, 3, 6, 7) und einmal lagen sie in mittelschwerer Form vor (5). Bei Fall 4 waren nur spärliche p.h.M. anzutreffen. Von den fünf Fällen schwerer Fettembolie (1, 2, 4, 5, 7) wiesen drei (1, 2, 7) eine massive Ausbildung von p.h.M. auf. Etwa in gleicher Ausdehnung waren diese in den beiden Fällen mit geringer Fettembolie (3, 6) nachweisbar. Umgekehrt lagen die Verhältnisse bei Fall 4 und 5. Hier war bei der histologischen Untersuchung die Fettembolie um einen, bzw. zwei Grade intensiver zu beurteilen als die Ausdehnung der p.h.M.. Wir können somit den Schluß ziehen, daß nach unserem Material nicht nur zahlenmäßig das Auftreten der p.h.M. bei Fettembolie spärlich war, sondern daß auch die Ausdehnung der p.h.M. in keiner sicher erkennbaren Abhängigkeit vom Grad der Fettembolie stand.

Diese Feststellung ändert sich auch nicht entscheidend, wenn man die zeitliche Verhältnisse näher analysiert. Dabei ist davon auszugehen, daß die Entstehung der p.h.M. einer gewissen Zeit bedarf. Wir haben daher eine Auf-

schlüsselung unseres Materials durchgeführt. Von den 119 Fällen waren unmittelbar nach dem Unfall 43 verstorben, 7 überlebten um einen Tag, bei 69 trat der Tod erst später ein. Bei den sieben Patienten, die eine Membranbildung aufwiesen, betrug die Überlebenszeit kürzestens zwei Tage, längstens fünf Tage. Wir haben daher alle Fälle eliminiert, die innerhalb des ersten Tages nach dem Unfall verstarben, sodaß von der Gesamtzahl 119 nur mehr 76 zur Verfügung standen. Der Prozentsatz des Auftretens von p.h.M. steigt nunmehr von 6,03 auf 9,21 an. Auch diese Zahl ist noch zu gering, um die Schlußfolgerung einer echten Syntropie zu rechtfertigen.Auch im Schrifttum wird nur selten über die Syntropie Fettembolie und p.h.M. berichtet. Wir haben oben auf die Arbeiten von C a p e r s und H a m b a c h hingewiesen. Im Hinblick auf dieses nur seltene gemeinsame Auftreten von Fettembolie und p.h.M. sind wir der Auffassung, daß kein echter pathogenetischer Zusammenhang zwischen Fettembolie und p.h.M. besteht. Dennoch wird man bei dem vorliegenden Material den Prozentsatz von 9,21 nicht übergehen können. Zwangsläufig stellt sich die Frage, ob nicht andere Faktoren als die Fettembolie allein aus unseren Unterlagen ersichtlich sind, die für die sieben Fälle das Auftreten der p.h.M. erklären lassen.

Unter Berücksichtigung der in der Literatur aufgeführten

pathogenetischen Mechanismen, die die Entstehung der p.h.M. fördern sollen, haben wir daher bestimmte klinische Daten und anatomische Erhebungen in ihren Beziehungen zum Auftreten der p.h.M. untersucht. Dabei berücksichtigten wir folgende Faktoren: Schock, assistierte Beatmung (O_2 - Beatmung), Infusionen, Operationen sowie hämorrhagisches Lungenödem. In Tabelle I sind diese Faktoren für die einzelnen Fälle näher aufgeschlüsselt.

Dabei ist für die einzelnen Erscheinungen folgendes festzuhalten: Ein schwerer Schockzustand muß offenbar nicht zu einer massiven pulmonalen hyalinen Membranbildung führen, wie sich aus Fall 4 entnehmen läßt. Umgekehrt finden wir einen starken Membranbefall bei geringer ausgeprägtem Schocksyndrom (Fall 2 und 6). Ein hämorrhagisches Lungenödem war bei der Obduktion stets vorhanden, doch ist dieses auch bei Fettembolie oder aus anderm Anlaß häufig zu beobachten, ohne daß p.h.M. vorliegen. Der gleiche Schluß ergibt sich bei der Auswertung der Daten über die Infusionsbehandlung. Von zwei Patienten, die sehr intensiv mit Infusionen therapiert wurden (1, 4), zeigten nur einer ausgeprägte p.h.M. (1), während der andere die geringste Membranbildung unseres Materials überhaupt aufwies (4). Von vier nur wesentlich geringer entsprechend behandelten Fällen, zeigten drei eine schwere (2, 3, 6),

einer eine mittelgradige (5) Membranbildung. Sichtet man schließlich die Art der durchgeführten Operationen, so handelte es sich ausschließlich um Eingriffe, wie sie tagtäglich durchgeführt werden, ohne daß p.h.M. beobachtet würden. Weiterhin waren auch in zwei Fällen (2 und 7) massiv p.h.M. nachweisbar, ohne daß eine Operation durchgeführt worden war.

Es bleiben die Verhältnisse zu erörtern, die sich aus der Sichtung unserer Unterlagen für die assistierte Beatmung, insbesondere die zusätzliche O_2 - Zufuhr ergeben. R e g e l e fand bei 30 Obduktionen von Patienten, die unter maschineller Dauerbeatmung verstorben sind, in 50% der Fälle p.h.M.. Die Membranbildungen waren frühestens nach zweitägiger Beatmungsdauer zu sehen, besonders ausgeprägt aber bei Fällen, die 4 - 9 Tage maschinell beatmet wurden. Bei längerer Beatmungsdauer bis zu neunzehn Tagen, in einem Fall sogar bis zu 2 1/2 Monaten, wurden neben hyalinen Membranen Proliferations- und Organisationsvorgänge beobachtet. T h e u r i n g und M o r g e n s t e r n sind der Ansicht, daß die maschinelle Beatmung über längeren Zeitraum zu einer ganzen Reihe pathologischer Lungenbefunde führen kann. Anfänglich stünden akut entzündliche Erscheinungen, alveoläre und interstitielle Ödeme sowie hyaline Membranen im Vordergrund, die später resorbiert und organisiert würden.

Leider stehen uns nur für einen Fall (1) Blutanalysen zur Verfügung, sodaß wir im Übrigen auf den allgemeinen klinischen Eindruck der "respiratorischen Insuffizienz" angewiesen sind. Diese war in fünf Fällen vermerkt. Diese Patienten wurden entsprechend assistiert beatmet (1, 3, 4, 5, 6), davon drei mit reinem O_2 (1, 4, 5). Während Fall 3 vom Zeitpunkt der Einlieferung in die Klinik einen O_2 - Zusatz bekam, erhielt Fall 6 diesen erst im Laufe des ersten Krankenhaustages. Diese fünf Fälle zeigten dreimal (1, 3, 6) eine schwere Membranbildung, einmal eine mittelgradige (5) und einmal eine leichte (4). Gegensinnig verhielten sich die Lungen des Falles 2. Bei fehlender assistierter Beatmung bestanden ausgedehnte p.h.M., ohne daß klinisch eine Ateminsuffizienz in Erscheinung getreten wäre. Wir sehen somit hier keine zwingende Parallele zwischen den Faktoren "Respiratorische Insuffizienz" oder "O_2 - Intoxikation" und der Ausbildung der p.h.M.

Wir haben lediglich bei Fall 1 Resultate von regelmäßig durchgeführten Blutgasanalysen vorliegen. Es zeigt sich dabei, daß in den ersten zwei Tagen eine recht erhebliche Hyperkapnie nachweisbar war. Gleichzeitig bestand eine metabolische Acidose, die aber nach 24 Stunden kompensiert war. Die erste Blutgasanalyse etwa 9 Stunden nach dem Unfall ergab einen pH von 7, 06, einen pCO_2 von 89,0 mmHg, einen Standardbicarbonat von 17,0 mÄq/l sowie einen Basenüberschuß von -9,6 mÄq/l.

In diesem Fall lagen ausgedehnte p.h.M. vor. Nachdem unsere oben dargestellten vergleichenden Untersuchungen zu keinem schlüssigen Ergebnis gelangten, scheint uns dieser Fall am geeignetsten die möglichen pathogenetischen Faktoren der Membranbildung beim Erwachsenen zu beleuchten, wo gleichartig wie im Neugeborenenalter im Vordergrund Hyperkapnie und Acidose stehen dürften. Für weitere Untersuchungen ist daher in erster Linie die Möglichkeit zu ventilieren, ob die metabolische Acidose, wie sie bei Schockzuständen und bei Fettembolie regelmäßig vorkommt (G l a t z l, K o s l o w s k i, Z i m m e r m a n n) und die Hyperkapnie für die pulmonale hyaline Membranbildung die auslösenden Ursachen sind. Diese Annahme können wir, da uns leider nur für diesen einen Fall vollständige klinische Angaben zur Verfügung standen, zur Zeit nicht untermauern. Der Vollständigkeit halber ist abschließend noch kurz zu erwähnen, daß sich auch dann keine weiteren Erklärungen für das gelegentliche Auftreten von p.h.M. bei Fettembolie ergeben haben, wenn man die uns bekannten Faktoren für jeden Fall kombiniert betrachte und mit dem Grad der Membranbildung vergleicht.

ZUSAMMENFASSUNG

Den weitaus größten Teil der beschriebenen p.h.M. fand man bei Todesfällen Früh- und Neugeborener. Bei Jugendlichen und Erwachsenen wurden sie nur in wenigen Fällen gefunden. Bei diesen stand stets eine Lungenerkrankung mit progressiver Einengung des respiratorischen Luftraumes klinisch im Vordergrund.

Unter 119 im Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes obduzierten Fällen von posttraumatischer Fettembolie der Lungen zeigten 7 Fälle pulmonale hyaline Membranen (6,03%). Da diese Patienten frühestens 2 Tage nach dem Unfall verstarben, mußten aus dem Gesamtkollektiv 43 Fälle von Fettembolie eliminiert werden, die während des 1. Tages ad exitum kamen. Die Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens von Fettembolie und p.h.M. steigt auch dabei nur auf 9,21% an. Das spärliche gemeinsame Auftreten von Fettembolien und p.h.M. sowie eine fehlende Koinzidenz im Schweregrad beider Phänomene im histologischen Bild läßt schließen, daß der Fettembolie keine primäre causal-genetische Bedeutung für die Bildung der p.h.M. zukommt. Im Rahmen der Untersuchung werden die Faktoren Schock, Infusionsbehandlung, assistierte Beatmung, Art vorangegangener Operationen und das hämorrhagische Lungenödem in ihrer möglichen Bedeutung für die Entwicklung der hyalinen Membranen diskutiert. Keine dieser Fakto-

ren zeigte zwingende Korrelationen zur Bildung der p.h.M.

Es werden die verschiedenen Ansichten zur Ätiologie und Pathogenese der p.h.M. und der Fettembolie sowie deren Argumente und Gegenargumente erörtert. Man gewinnt hierbei den Eindruck, daß in der Entstehung der p.h.M. nicht nur ein einzelner Faktor die zentrale Rolle einnimmt, sondern daß mehrere Momente zusammen die Bildung der Membranen bewirken. Das pathogenetische Problem der Membranbildung hängt nicht von einer bestimmten Grundkrankheit ab, sondern davon, ob der Krankheitszustand geeignet ist zu einer Azidose und Hyperkapnie zu führen. Die mögliche Bedeutung der Fettembolie für die Entwicklung von p.h.M. kann in der bei Fettembolie auftretenden metabolischen Azidose liegen, die bei entsprechender Hyperkapnie zur Entwicklung pulmonaler hyaliner Membranen führt.

Alter u. Geschl.	27m. 399/66	31 m. 114/66	29 m. 288/66
Verletzungen	Multiple Frakturen Lungenriß	Fraktur bd. Ober- u. Unterschenkel	Thoraxkontusion mit Fraktur 4. - 6. li. Rippe. Aortenruptur
Exitus...Tage nach Unfall	4	4	2
Schock	++	+	++
Assistierte Beatmung	+++ v. Anfang an reiner O_2	Ø	+++ v. Anfang an O_2 Zusatz
Respirat. Insuffizienz	+++		++
Infusionen	+++	+	+
Operationen	Tracheotomie, Laparatomie, Thoraktomie	Ø	Tracheotomie
Hämorrhagisches Lungenödem	++	++	+
Sonstige Lungenbefunde	Ausgedehnte Bronchopneumonie, Pleuritis	Hydrothorax Tracheobronchitis	-
Fettembolie	+++	+++	+
Fettembolie großer Kreislauf	-	Gehirn u. Nieren. Purpura cerebri	-
Pulmonale hyaline Membranen	+++	+++	+++

41 m. 14a/65	34 m. (7408)	21 m. (7247)	22 w. (909)
Femur- u. Tibiafraktur li. Duoden. ruptur, Mesenterialeinriß	Fraktur bd. Oberschenkelknochen u. li. Fußgelenk	Rippenserienfrakturen, Tracheaabriß, Pneumothorax, Mediastinalemphysem	Fraktur der Schlüsselbeine u. des Sternum Lungenriß
4	5	2	
+++	++	+	Keine klinischen Angaben vorhanden
+++	Ab 4. Tag Dauerbeatmung mit O_2	+	
2 Tage a.e. reiner O_2			
+++	+++		
+++	+	+	
Tracheotomie Drahtextension Laparotomie	Drahtextension, Tracheotomie	Tracheotomie	Ø
+++	+++	++	+++
Thromboembolie	Kleine Thromboembolie, geringe bronchopneumonische Herde		
+++	+++	+	+++
Gehirn u. Herz. Purpura cerebri	Gehirn, Herz, Nieren, Purpura cerebri		Gehirn. Purpura cerebri
+	++	+++	+++

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ADKINS, R. BENTON, JOHN H. FORSTER and DONALD O'SAILE: Experimental study of the genesis of fat embolism. Ann. Surg. 156, 515 (1962).

2. AVERY, M.E. and E.H. OPPENHEIMER: Resent increase in mortality from hyaline membrane disease. J. Pediat. 57, 553 (196o).

3. BECKER-FREYSENG, H. und J. PICHOTKA: Der Kohlensäurehaushalt bei Sauerstoffüberdruck. Klin. Wschr. 23, 339 (1944).

4. BERFERSTAM, E., T. EDLUNG and L. ZETTERGREN: Hyaline membrane disease. The influence of high oxygen concentration on ciliary activity in the respiratory tract. An experimental study on rabbits. Acta paediat. (Uppsala) 47, 527 (1958).

5. BRAUN, O.: Zur Frage der intrapulmonalen hyalinartigen Membranen bei Neugeborenen. Zbl. allg. Path. path. Anat. 97, 411 (1957/58).

6. BREEMEN, V. L. van, H. B. NEUSTEIN and P. D. BRUNS: Pulmonary hyaline membranes studied with the electron microscope. Amer. J. Path. 33, 769 (1957).

7. BRÜCKE, P., G. BLÜMEL und R. GOTTLOB:
Neue Aspekte zur Pathogenese der posttraumatischen Fettembolie.
Med. Welt (Berl.) 18, 2o81 (1967).

8. BÜCHNER, Ch.: Traumatische Knochenmarksembolie der Lunge; zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Fettembolie.
Dtsch. med. Wschr. 89, 139o (1964).

9. CAMPICHE, M., M. JACCOTTET et Ed. JUILLARD:
La pneumonose à membranes hyalines. Observations au mocroscope electronique.
Ann. paediat. (Basel) 199, 74 (1962).

1o. CAPERS, Th.: Pulmonary hyaline membrane formation in the adult.
Amer. J. Med. 31, 7o1 (1961).

11. COSSEL, L.: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungsbefunde bei pulmonalen hyalinen Membranen.
Beitr. path. Anat. 129, 53 (1963).

12. CURTIS, P.: Hyaline membrane disease.
J. Pediat. 51, 732 (1957).

13. FARBER, S. and J. L. WILSON:
The hyaline membrane in the lungs.
Arch. Path. 14, 437 (1932).

14. FRICSAY - v. TELBISZ M.:
Die pulmonale Form des Lupus erythematosus disseminatus acutus.
Schweiz. med. Wschr. 11, 269 (1956).

15. FUCHSIG, P.: Neue Erkenntnisse in der Pathogenese und der Therapie der Fettembolie. Langenbecks Arch. klin. Chir. 316, 243 (1966).

16. GLATZL, A.: Aussprache über die Fettembolie. Langenbecks Arch. klin. Chir. 316, 257 (1966).

17. GOODPASTURE, ERNEST W.: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. Amer. J. med. Sci. 158, 863 (1919).

18. HAMBACH, R.: Lungenschaden nach intensiver Infusions- und O_2-Behandlung. Zugleich ein Beitrag zum Vorkommen von hyalinen Membranen in den Alveolen bei Erwachsenen. Münch. med. Wschr. 1o8, 8, 424 (1966).

19. HOCHHEIM, K.: Zit. nach Johnson and Meyer.

2o. HOLCZABEK, W.: Fettembolie. Path. anat. Referat. Langenbecks Arch. klin. Chir. 316, 237 (1966).

21. HIRSCHMANN, E.: Hyalin - Membran - Syndrom. Dtsch. med. Wschr. 91, 822 (1966).

22. HAYASHI: Zit. nach Tessereaux H. Frankf. Z. Path. 6o, 188(1949).

23. JECKELN, E.: Über die Rolle der Lungen beim Fettstoffwechsel. Beitr. path. Anat. 92, 357 (1933).

24. JOHNSON, S.R., A. RIEGER and A. SVANBORG: Fat embolism. Discussion on case historis and pathogenesis. Acta chir. scand. 11o, 389 (1956).

25. JOHNSON, WILLIAM C. and JUVENAL R. MEYER: A study of pneumonia in the stillborn and newborn. Amer. J. Obstet. Gynec. 9, 151 (1925).

26. KEUTH, U.: Das Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen. Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik. Bd. 16, (1965) (Springer Verlag, Berlin).

27. KEUTH, U.: Ätiologie und Pathogenese des Membransyndroms. Pädiatrie und Pädologie. 4, 29 (1968).

28. KLOOS, K.: Pulmonale hyaline Membranen und Neugeborenenatmung. Dtsch. med. Wschr. 82, 2o84 (1957).

29. KLOOS, K.: Pulmonale hyaline Membranen. Dtsch. med. Wschr. 84, 78 (1959).

3o. KLOOS, K., G. MALORNY und H. WULF: Experimentelle hyaline Membranen. Verh. dtsch. Ges. Path. 41, 18o (1957).

31. KLOOS, K. und H. WULF:
Pulmonale hyaline Membranen bei Neugeborenen. II. Mitteilung: Klinik und Pathogenese.
Zbl. Gynäk. 78, 1693 (1956).

32. KLOOS, K. und H. WULF:
Pulmonale hyaline Membranen bei Neugeborenen.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 96, 41 (1957).

33. KLOOS, K. und H. WULF:
Die Pathogenese der pulmonalen hyalinen Membranen bei Neugeborenen.
Dtsch. med. Wschr. 87, 869 (1962).

34. KLOOS, K. und B. LIBAL:
Pulmonale hyaline Membranen bei Neugeborenen und postpartale Gerinnungsstörungen.
Klin. Wschr. 4o, 798(1962).

35. KNÜPLING, H.: Beobachtungen von hyalinen Membranen bei Erwachsenen.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 1o9, 558 (1966).

36. KOSLOWSKI, L.: Aussprache über die Fettembolie.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 316, 257 (1966).

37. LAPP, H. und G. MALECH:
Über die sog. rheumatische Pneumonie mit pulmonalen hyalinen Membranen.
Frankfurt. Z. Path. 69, 194 (1958).

38. LAUFE, LEONARD E. and STUART S. STEVENSON:
Pulmonary hyaline membranes. Preliminary report on experimental production.
Obstet. and Gynec. 3, 637 (1954).

39. LAUFE, LEONARD E. and STUART S. STEVENSON:
Pulmonary hyaline membrane syndrome. Some effects of oxygen and amniotic fluid in its pathogenesis.
Obstet. and Gynec. 8, 451 (1956).

4o. LAUCHE, A.: Die Entzündungen der Lunge und des Brustfelles.
Aus Henke - Lubarsch, Handb. spez. path. Anat. und Hist. Bd. III/1, 777 (1928).

41. LAUWERYNS, J.M.: Pulmonary arterial vasculature in neonatal hyaline membrane disease.
Science 153, 1275 (1966).

42. LEXOW, P.: The capillary circulation in experimental pulmonary hyaline membranes.
Acta path. microbiol. scand. 51, Suppl. 144, 75 (1961).

43. LIEBEGOTT, G.: Über Organveränderung bei langer Einwirkung von Sauerstoff mit erhöhtem Partialdruck im Tierexperiment.
Beitr. path. Anat. 1o5, 413 (1941).

44. LIEBERMAN, J.: Clinical syndromes associated with deficient lung fibrinolytic activity.

A new concept of hyaline membrane disease.
New England J. Med. 260, 619 (1959)

45. LIEBERMAN, J. and F. KELLOG:
A deficiency of pulmonary fibrinolysis in hyaline membrane.
New Engl. J. Med. 262, 999 (1960).

46. LIEBERMAN, J. and F. KELLOG:
The fibrinolytic enzyme defect of hyaline membrane disease.
Calif. Med. 95, 278 (1961).

47. LIEBERMAN, J.: A unified concept and critical review of pulmonary hyaline membrane formation.
Amer. J. Med. 35, 443 (1963).

48. LUBARSCH, O. und K. PLENGE:
Die krankhaften Ablagerungen und Speicherungen der Lunge.
Aus Henke - Lubarsch Handb. spez. path. Anat. und Hist. Bd. III/3, 633 (1931).

49. LYNCH, MATTHEW, J.G., LES D. MELLOR, ALAN R. BADGERY and C. GORDON CAMERON:
Hyaline membrane disease. Its nature and etiology. The poisonous metabolic effects of excess oxygen. Neural control of electrolytes.
J. Pediat. 48, 602 (1956).

50. MULLER, B.: Gerichtliche Medizin.
Springer Verlag, Berlin, 1953.

51. NIEMOELLER, H. and K. E. SCHAEFFER:
Development of hyaline membranes and atelectasis in experimental chronic respiratory acidosis.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 11o, 8o4 (1962).

52. PELTIER, LEONARD F.:
Fat embolism. III. The toxic properties of neutral fat and free fatty acids.
Surgery 4o, 665 (1956).

53. PICHOTKA, J.: Über die histologischen Veränderungen der Lunge nach Atmung von hochkonzentriertem Sauerstoff im Experiment.
Beitr. path. Anat. 1o5, 381 (1941).

54. PIPER, P.G. and L.W. KLEPPE:
Hyaline - membrane disease in newborn associated with lower accessory lung.
Arch. Path. 65, 131 (1958).

55. PONSOLD, A.: Lehrbuch der gerichtlichen Medizin.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957.

56. PROKOP, O.: Lehrbuch der gerichtlichen Medizin.

57. QUENSEL, U.: Zur Frage des Vorkommens von Fettstoffen im Sputum und in den Lungen.
Uppsala Läkareförenings Förhandlingar 38, 1 (1932). Zit. nach Steinharter.

58. REGELE, H.: Veränderungen der menschlichen Lungen unter maschineller Beatmung. Beitr. path. Anat. 136, 165 (1967).

59. SCHAEFER, K.E., M.E. AVERY and K. BENSCH: Time course of changes in surface tension and morphology of alveolar epithelial cells in CO_2 - induced hyaline membrane disease. J. clin. Invest. 43, 2o8o (1964).

6o. SCHULZ, H.: Some new observations on the submicroscopic pathology of the lungs. Pulmonary adenomatosis and fat embolism. Lab. Invest. 12, 616 (1963).

61. SNYDER, FRANKLIN F.: Fetal respiration during the second stage of labor in rabbits and the origine of pulmonary hyaline membrane. Amer. J. Obstet. Gynec. 75, 1231 (1958).

62. SNYDER, FRANKLIN F.: Pulmonary hyaline membrane. Contamination of the lungs by blood-laden amniotic fluid in term infants delivered by cesarean section. Obstet. and Gynec. 14, 267 (1959).

63. SNYDER, FRANKLIN F.: The origin of pulmonary hyaline membrane disease in premature infants

delivered by cesarean section before labor.
Obstet. and Gynec. 14, 730 (1959).

64. STEVENSON, STUART S. and LEONARD E. LAUFE:
Experimental production of the pulmonary hyaline membrane syndrome.
J. Pediat. 47, 40 (1955).

65. STEINHARTER, R.: Die Bildung von hyalinen Membranen in pneumonischen Lungen.
Beitr. path. Anat. 99, 148 (1937).

66. STOWENS, D.: Hyaline membrane disease. Morbid anatomy, hypothesis of its pathogenesis and suggested method of treatment.
Amer. J. clin! Path. 44, 259 (1965).

67. THEURING, F. und R. MORGENSTERN:
Pulmonale Veränderungen nach maschineller Langzeitbeatmung.
Zbl. allg. Path. 112, 553 (1969).

68. TRAN - DINH - DE and GEORGE W. ANDERSON:
Hyaline like membranes associated with diseases of the newborn lungs: a review of the literature.
Obstet. gynec. Surv. 8, 1 (1953).

69. WUTTIG, H.: Experimentelle Untersuchungen über Fettaufnahme und Fettablagerung.
Beitr. path. Anat. 37, 378 (1905).

70. WULF, H.: Pulmonale hyaline Membranen und Neugeborenenatmung.
Med. Klin. 52, 2247 (1957).

71. ZENKER, F.: Zit. nach Holczabek.

72. ZIMMERMANN, W.: Aussprache über die Fettembolie. Zit. in : Langenbecks Arch. klin. Chir. 316, 261 (1966).

73. ZINCK, K.H.: Organveränderungen bei Kohlensäureeinwirkung verschiedener Konzentration und Dauer auf das Meerschweinchen. Verh. dtsch. Ges. Path. 33, 89 (1949).

L E B E N S L A U F

Am 2o. Dezember 1938 wurde ich als Sohn des Kinderarztes Gie-Liang Tjoa in Surabaja (Indonesien) geboren. Die Volksschule besuchte ich in Indonesien und in den Niederlanden. Nach Beendigung meiner Schulzeit mit der Reifeprüfung 1958 in Djakarta (Indonesien), studierte ich in der BRD Medizin, wo ich 1964 in Homburg/Saar die ärztliche Prüfung ablegte. Anschließend war ich im Krankenhaus St. Elisabeth in Zweibrücken tätig, wo ich 1967 die Weiterbildung zum Facharzt für innere Krankheiten begann und die ich seit Oktober 197o im Städtischen Krankenhaus Ravensburg fortführe.
Ich bin verheiratet und habe 2 Kinder.

Ravensvurg, Mai 1971

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. med. G. DHOM, Direktor des Path. Instituts der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar, für die Überlassung des Themas und für seine wohlwollende Unterstützung zu danken.
Herrn Prof. Dr. med. H. LÜDEKE, Direktor der Chirurg. Universitätskliniken in Homburg/Saar, sowie Herrn Dr. med. W. DIETRICH, Chefarzt der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Merzig/Saar, danke ich für die Überlassung der Krankengeschichten und die Erlaubnis zur Veröffentlichung.
Herrn Prof. Dr. med. M. PIROTH, Chefarzt der pathologischen Abteilung des Caritaskrankenhauses Rastpfuhl in Saarbrücken, danke ich für seine Hilfe bei der Ausarbeitung und Gestaltung der vorliegenden Arbeit.

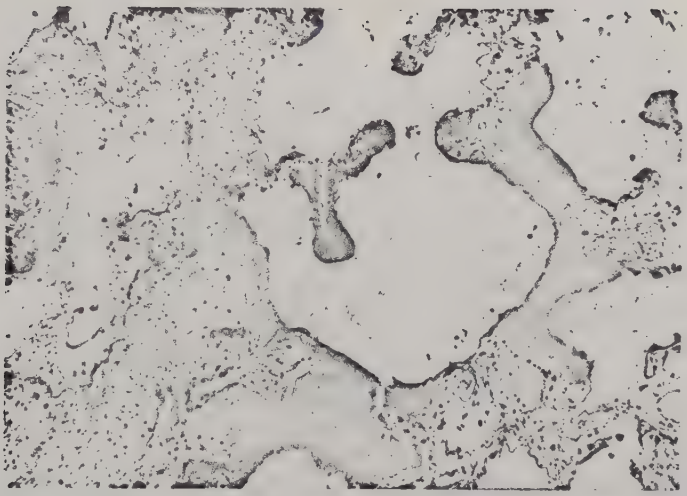


Abbildung 1 (114/66, HE - Färbung, 1oo-fache Vergrösserung)

Zum Teil erhebliche hyaline Membranen an der Alveolarwand. Außerdem deutliche hyaline Ablagerungen auf den Interalveolarsepten.

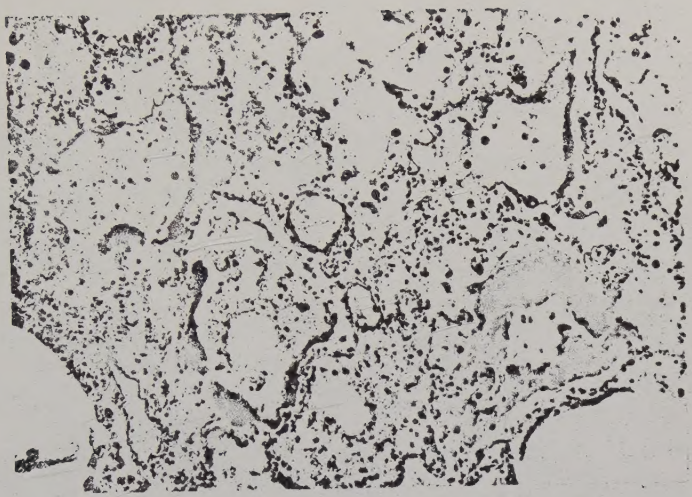
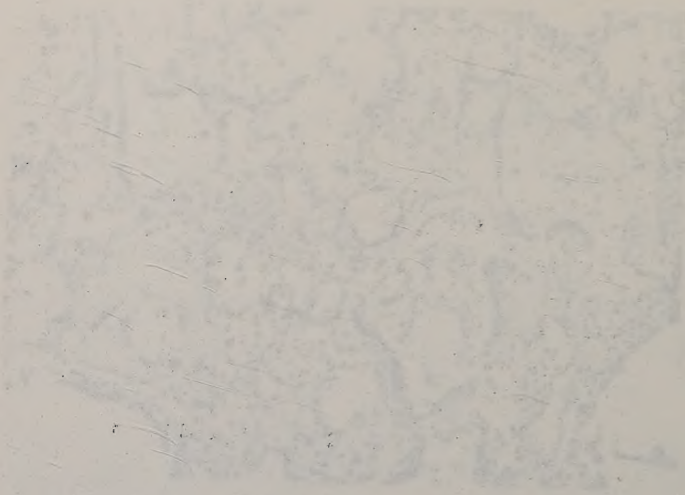


Abbildung 2 (399/66, HE - Färbung, 130-fache Vergrösserung)

Hyaline Membranen unterschiedlicher Dicke.